

THESIS

WÜRZBURG

1966

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg

Direktor: Professor Dr. E. Wollheim

"PHENACETINNIEREN" AN DER
MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄTSKLINIK
WÜRZBURG

LESE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.

Inaugural-Dissertation

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Volker | Frohwein
aus Dresden

Würzburg 1966



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Medizinischen
Universitätsklinik Würzburg
Direktor: Professor Dr. E. Wollheim

"PHENACETINNIEREN" AN DER
MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄTSKLINIK
WÜRZBURG.

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius - Maximilians - Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Volker Frohwein
aus Dresden
Würzburg 1966

Referent: Univ. Doz. Dr. med. K. Klütsch

Korreferent: Professor Dr. med. E. Wollheim

Tag der Promotion: 17. 11. 66

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A. Einleitung und Problematik	1
B. Eigene Beobachtungen	4
C. Diskussion	20
D. Zusammenfassung	24
E. Literaturverzeichnis	26

A. EINLEITUNG UND PROBLEMATIK.

1953 wiesen SPÜHLER und ZOLLINGER (26) erstmals auf ein gehäuftes Vorkommen von chronisch interstitieller Nephritis in der Schweiz hin, wobei SPÜHLER (25, 26) bereits einen ätiologischen Zusammenhang mit dem dort steigenden Konsum phenacetinhaltiger Analgetika vermutete. ZOLLINGER (39) stellte 1955 unter 62 Fällen mit chronisch interstitieller Nephritis 19 mal einen Saridonabusus von durchschnittlich 8 Tbl. tgl. über 1 1/2 - 22 Jahre fest. HORRISBERGER u. Mitarb. (9) sahen in der Schweizer Uhrenindustrie unter insgesamt 1218 Probanden 32 % Frauen und 15 % Männer mit regelmäßigem Phenacetinabusus. Bei Vergleich von Konsumenten mit Nichtkonsumenten der gleichen Arbeitsstätte wurde festgestellt, daß der Häufigkeitsgipfel der maximalen Harnkonzentration in der ersten Gruppe mit 1016 gegenüber der zweiten Gruppe mit 1021 statistisch signifikant erniedrigt war. 1964 konnte diese Beobachtung von PANZRAM (16) bestätigt, und eine Abhängigkeit zwischen Abusumenge und Konzentrationseinschränkung gefunden werden.

In letzter Zeit liegen aus der Schweiz, Skandinavien, Australien, den U.S.A. und aus Deutschland zunehmend klinische Beobachtungen über mit Phenacetinabusus in Zusammenhang stehende Nierenerkrankungen vor. Nach einer von SARRE (22, 23) an 55 Kliniken vorgenommenen Umfrage aus dem Jahr 1958 wurden 58 Phenacetinabususfälle bekannt. Unter diesen befand sich damals nur 8 mal eine Nierenkrankheit. Eine zweite, 1962/63 durchgeführte Umfrage an 63 deutschen Kliniken ergab bei 176 Phenacetinsüchtigen bereits 79 Nierenerkrankungen, davon 51 chronisch interstitielle Nephritiden. Demnach ist auch in Deutschland die chronisch interstitielle Nephritis und der Mißbrauch phenacetinhaltiger Medikamente im Steigen begriffen.

Nach MOESCHLIN (16, 17), SPÜHLER (25, 26) und SARRE (22, 23) besteht eine direkte Beziehung zwischen Abusumenge und Schwere der anschließenden Nierenkrankheit. Dabei soll eine etwa bestehende Azotämie direkt proportional der konsumierten Phenacetinmenge sein. Bei leichteren Fällen soll es nach Absetzen des Analgeti-

kums zu einer Besserung der Nierenfunktion kommen, wie RAMSAY u. Mitarb. (20) zeigen konnten. Hierbei handelte es sich allerdings um Untersuchungen von Patienten, die neben hohen Dosen Salicylaten nur geringe Mengen Phenacetin eingenommen hatten. Nach REUBI (21) soll kein ursächlicher Zusammenhang zwischen Phenacetinkonsum und Nierenkrankheit bestehen. Seiner Meinung nach geht die chronisch interstitielle Nephritis den Kopfschmerzen voraus und führt erst sekundär zum Tablettenabusus. Jedoch wurden immer wieder Fälle beobachtet, bei denen nicht Kopfschmerzen, sondern andere Schmerzlokalisationen zu Phenacetinsucht und konsekutiver interstitieller Nephritis führten (GLOOR) (5), MOELLER und HEIDLAND (15).

Tierexperimentelle Untersuchungen bieten insofern Schwierigkeiten, als Mäuse schon spontan zur Entwicklung rundzelliger Infiltrate im Interstitium neigen (THÖLEN) (30 - 32). Zudem sind auch die Abbauege des Acetylphenetidins (Phenacetin) von Spezies zu Spezies verschieden (MOESCHLIN) (16, 17). GLOOR (5) konnte weder bei Meerschweinchen durch intraperitoneale Verabreichung, MIESCHER u. Mitarb. (13), KELLER u. Mitarb. (10), STUDER u. Mitarb. (28, 29), GSELL u. Mitarb. (6), PLETSCHER (19) noch durch orale Applikation mit Phenacetin und/oder seinen Abbauprodukten interstitielle Infiltrate in der Niere hervorrufen. Nach den gleichen Autoren ist es ebenfalls nicht möglich, bei Kaninchen oder Meerschweinchen im chronischen Belastungsversuch über Monate nur funktionelle renale Störungen ohne morphologisches Substrat zu erzeugen. Nach GLOOR (5) sind für das Entstehen interstitieller Infiltrate neben dem Phenacetin Zusatzfaktoren, wie Infektherde als Ausgangspunkte hämatogener Keimverschleppung in die Niere, notwendig. Daneben werden von PLETSCHER (19), KIELHOLZ (11), SCHWEINGRUBER (24) die mit Phenacetin häufig kombinierten anderen Pharmaka, wie Barbiturate und Salicylate als additive Faktoren für die Entstehung einer interstitiellen Entzündung diskutiert. KELLER u. Mitarb. (10) fanden bei Kaninchen nach monatelanger Gabe von Phenacetin und anschließender Coliinjektion keine stärkeren interstitiellen Infiltrate als bei Kon-

trolltieren. Demgegenüber gelang es MIESCHER (11) und STUDER (28, 29), bei Kaninchen durch kombinierte Verabreichung von Phenacetin und Proteuskeimen vorübergehende Reststickstoffsteigerungen ohne interstitielle Infiltrate zu erzeugen. Mit diesem Befund korrigierten die Autoren 1961 ihre früheren Versuchsergebnisse an Kaninchen, in denen sie bei 7 Tieren 4 mal Rest-N-Steigerungen und fälschlicherweise 7 mal interstitielle Infiltrate gefunden hatten. STUDER und SCHÄRER (27) fanden nach 18 - 30 Monate langer Phenacetinverfütterung bei Hunden lediglich lipofuscinartige Pigmentablagerungen in Leber- und Nierengewebe (besonders Papillenregion) ohne funktionelle oder wesentliche morphologische Veränderungen. EISALO u. Mitarb. (2) verfütterten Ratten 30 Tage lang Phenacetin und Acetylaminophenol. Von 18 Tieren, die täglich 100 mg Phenacetin mit dem Futter aufnahmen, zeigten 7 eine chronisch interstitielle Nephritis. In den erkrankten Tubulusabschnitten ergaben histochemische Fermentuntersuchungen eine Verminderung an Succinatdehydrogenase, saurer Phosphatase und Leucinaminopeptidase. 1965 erzielten FORDHAM u. Mitarb. (3) bei Ratten mit höherer Phenacetindosis zwischen 300 und 600 mg bereits nach 4 Wochen eine Azotämie, Hyperkaliämie, Erhöhung des Blutmagnesiumspiegels und Verminderung der Alkalireserve, sowie eine Anämie und Methämoglobinämie. Histologisch waren eisenhaltige Pigmentablagerungen in den juxtaglomerulären Tubuluskonvoluten, unter 39 Versuchstieren 3 mal Papillenspitzennekrosen und Zell-, sowie Kernschwellungen mit Zunahme der Mitoserate bei den Tubulusepithelien nachweisbar. Die Autoren folgerten daraus auf eine direkte Phenacetinwirkung auf den Tubulus, ohne jedoch eine typische interstitielle Nephritis zu erzeugen.

Die Theorie einer allergisch - hyperergischen Genese ist für die Phenacetinniere schon lange verlassen. (HOIGNE u. Mitarb.) (8), (MOESCHLIN) (16, 17).

Klinisch besteht bei den Frühformen von chronisch interstitieller Nephritis eine Tubulärinsuffizienz (WOLLHEIM) (33 - 38), in fortgeschrittenen Stadien eine globale Niereninsuffizienz. Die Symptomatik beruht in Konzentrationseinschränkungen, geringer

Proteinurie, Rest-N-Erhöhen mit frühzeitigem Anstieg des Harnsäureanteils und Mineralstoffwechselstörungen.

Systematische Verlaufskontrollen mittels einer differenzierten Nierenfunktionsdiagnostik in Form von PAH- und Inulin-Clearances, Isotopennephrogrammen und Phenolrotausscheidungen liegen bei phenacetinsüchtigen Patienten unseres Wissens in der Literatur nicht vor.

B. EIGENE BEOBACHTUNGEN.

An der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg wurden in der Zeit von 1957 - 1965 insgesamt 12 Fälle (9 Frauen und 3 Männer) mit zum Teil pathologisch-anatomisch gesicherter interstitieller Nephritis beobachtet, die anamnestisch über längere Zeit phenacetinhaltige Medikamente eingenommen hatten. Das Durchschnittsalter lag bei 50, 3 Jahren, wobei die Frauen im allgemeinen etwa 10 Jahre früher befallen waren als die Männer. 7 der 12 Patienten kamen an einer Urämie ad finem.

Es handelte sich um 5 terminale Fälle, 2 protrahierte Verläufe mit vorübergehenden Remissionen und schließlichem Exitus letalis, sowie um 5 Patienten, die zur Zeit noch ambulant b.z.w. stationär beobachtet werden.

Fall 1:

B.M., 55 J., weibl.: Seit 16.-tem Lebensjahr Migräne. Behandlung mit ständig steigenden Dosen von Analgetika, zuletzt 8 Tbl. Dolviran (Aspirin, Phenacetin, Codein, Coffein, Luminal) tgl. (= 1, 6 g Phenacetin). Errechneter Phenacetinkonsum 3 kg innerhalb von 15 J. Seit 1963 Hypertonie. Pat. war zuvor nicht nierenkrank. -- Am 15. 10. 64 "Virusinfekt" mit Kreuzschmerzen und heftigen Kopfschmerzen. Am 10. 11. 64 Überweisung in die Universitätsnervenklinik wegen Verdacht auf Hirntumor. Dort zunehmende Somnolenz und Komaverdacht. Deshalb Überweisung in die Medizinische Klinik am 11. 11. 64.

Aufnahmebefund: Präkomatöse Pat.; Urinfötor; acidotische Atmung. RR 175/110 mm Hg. Augenhintergrund: Kreuzungsphänomene. Nierenlager frei. -- BSG 55/88 mm. Urinstatus: Eiweiß: op., Zucker: neg., Ubg. -/+; Sed.: Leukoz.: 5 - 8, Erythrozyt.: 15 - 20 pro Gesichtsfeld; Urin bakteriologisch: B. pyocyaneum. Blutbild: Hb. 9, 1 g %; Leukoz.: 10 800/cmm; Diff.-blutbild: 14 % Stabk., 70 % Segm., 14 % Lympho., 2 % Mono. Aktive Blutmenge: 3390 ml; Plasmavolumen: 2365 ml; Erythrozytenvolumen: 1025 ml; VD 170 mm H₂O. -- Rest-N 185, 0 mg %; Harnsäure 9, 0 mg %; Na 136, 1 mVal/l; K 6, 14 mVal/l; Ca 3, 85 mVal/l; anorgan. Phosphor 3, 97 mVal/l; Kreatinin i. S. 12, 6 mg %. Röntgen-Abdomen leer: Nierenschatten nicht sicher abgrenzbar. -- Nierenfunktion: Oligurie bei einer max. Harnkonz. von 1012; im Renogramm Funktionsausfall beider Nieren.

Therapie und Verlauf: Während der ersten Hämodialyse am 12. 11. 64 Senkung des Rest-N auf 96 mg % mit Beseitigung der Elektrolytverschiebung und Acidose. Trotz Gabe von Antibiotika und Infusionen erneuter Rest-N-Anstieg auf 150 mg %. Nach der zweiten Dialyse am 14. 11. 64 Vasomotorenkollaps, Krampfanfälle und Tod im zentral ausgelösten Kreislaufversagen.

Sektionsbefund: Hochgradige Nierenschwundung im Rindenmarkanteil bds. infolge diffuser chronischer Entzündung. Hochgradiger Schwund des tubulären Apparates bei relativ gutem Erhaltungszustand von Nierenbecken und Glomerula. Keine narbigen Einziehungen der Kapsel. Bds. Papillenspitzennekrosen und Hyalinose der Arteriolen.

Fall 2:

S.T., 50 J., weibl.: 1956 angeblich Meningitis. Seitdem häufig Kopfschmerzen. Behandlung mit ständig steigenden Dosen phenacethaltiger Analgetika, zuletzt mit Melabon (Propylphenazon, Phenyl dimethylpyrazolon, Antipyrin, Phenacetin), bis zu 8 Tbl. tgl. (= 2, 7 g Phenacetin). Errechneter Phenacetinkonsum 3 kg innerhalb von 3 J. -- Im März 1961 Schwäche, Inappetenz, Schlaflosigkeit, Gewichtsabnahme von ca. 20 kg, Erbrechen und Pollakisurie. Juni 1961 Kreuzschmerzen. Okt. 1961 Hypertonie von 180/90 mm Hg und Eiweißopaleszenz im Urin. Dez. 1961 Einweisung in Ner-

venklinik wegen Verdacht auf endogene Depression. Dort im Jan. 1962 Nachweis einer Azotämie und Verlegung in die Medizinische Klinik.

Aufnahmebefund: Hochgradige Anämie, Cyanose und Exsikkose. RR 160/85 mm Hg. Augenhintergrund: Fundus hypertonicus II. Druckschmerzhaftigkeit des li. Nierenlagers. -- BSG 147/155 mm. Urinstatus: Eiweiß: op., Zucker: neg., Ubg. -/+; Sed.: Leukoz.: massenhaft, Erythro.: 2 - 3 pro Gesichtsfeld; Urin bakteriologisch: B. coli. Blutbild: Hb. 7, 6 g %; Leukoz.: 10 800/cmm; Diff.-blutbild: 12 % Stabk., 64 % Segm., 4 % Eos., 19 % Lympho., 1 % Mono. -- Rest-N 75, 6 mg %; Harnsäure 6, 8 mg %; Na 125, 1 mVal/l; K 3, 52 mVal/l; Ca 4, 0 mVal/l; anorgan. Phosphor 1, 39 mVal/l; Kreatinin i. S. 6, 3 mg %. Rö.-Abdomen leer: keine Konkreme, Nierenschatten gut abgrenzbar. -- Nierenfunktion: Urinausscheidung anfangs nicht vermindert; max. Harnkonz. 1016; $C_{\text{Kreat.}}$ 20 ml/min; PSP - Test bei Klinikaufnahme 0 %; chromocystoskopisch: bds. keine Blauausscheidung nach 18 Min.

Therapie und Verlauf: Trotz Breitbandantibiotica, Glucose- und Kochsalzinfusionen kontinuierlicher Rest-N-Anstieg auf 150 mg %. Nach 3 Wochen Anurie. Bei einem Rest-N von 198 mg % in der 5. - ten Woche, begleitet von schwerer Acidose, erfolgte eine Hämodialyse mit Senkung des Rest-N auf 90 mg %. In den folgenden Tagen bei anhaltender Anurie unter erneutem Rest-N-Anstieg Tod im Lungenödem.

Sektionsbefund: Nierenschrumpfung bds. Ausgedehnte bds. Pyelonephritis. Verdickung der Bowmann'schen Kapseln ohne Kapillarveränderungen. Erweiterung der Tubuli. Abflachung der Tubulusepithelien. Doppelbrechende Kristalle in den Harnkanälchen. Vermehrung des interstitiellen Gewebes durch kollagene Fasern und vorwiegend polymorphkernige Leukozyten. Pathologisch-anatomische Diagnose: chronisch interstitielle Nephritis mit bds. Papillenspitzennekrosen.

Fall 3:

T.E., 52 J., weibl.: Nahm seit 20 Jahren wegen ständiger Stirn-

kopfschmerzen Spalttabletten (Benzyl. amygdal., Coffein, Pyrazol. salic., Phenacetin) und Melabon (Phenazon, Pyrazolon, Antipyrin, Phenacetin), zuletzt tgl. 5 Tbl. (= 1, 7 g Phenacetin). Errechneter Phenacetinkonsum 10 - 12 kg. -- Juni 1963 rechtsseitige Nierenkolik. Starke Kopfschmerzen, Schwindel, Ohrensausen und Augenflimmern. RR syst. 170 mm Hg. 13. 5. 64 Kolik li. Nierengegend und Hämaturie. wegen Verdacht auf Nephrolithiasis Einweisung in die chirurgische Klinik. Dort cystoskopisch: hämorrhagische Cystitis. Chromocystoskopisch: bds. keine Blauausscheidung nach 10 Min. Retrogr. Pyelogramm re.: unregelmäßige Konturierung sämtlicher Kelche; Füllungsdefekte, Verdacht auf Papillennekrosen. Retrogr. Pyelogramm li.: Deformierung der cran. Kelchgruppe. K-Urin bakteriologisch: B. coli. Am 22. 6. 64 wegen häufigen Erbrechens, Belastungsdyspnoe und tachykarder Arrhythmie Verlegung in die Medizinische Klinik.

Aufnahmebefund: Exsikkose, Blässe der Schleimhäute, absol. Arrhythmie. RR 145/90 mm Hg. Augenhintergrund: unauffällig. Re. Nierenlager klopfempfindlich. -- BSG 111/131 mm. Urinstatus: Eiweiß: op., Zucker: neg., Ubg. - /+; Sed.: Leukoz.: massenhaft, Erythro- z.: 8 - 10 pro Gesichtsfeld; Urin bakteriologisch: B. coli. Blut- bild: Hb. 10, 3 g %; Sulf.-Hb. nicht nachweisbar; Met.-Hb. 1, 5 %; Leukoz.: 7 600/cmm; Diff.-blutbild: 6 % Stabk., 85 % Segm., 1 % Eos., 5 % Lympho., 3 % Mono. Aktive Blutmenge: 2703 ml; Plasma- volumen: 2000 ml; Erythrozytenvolumen: 703 ml; VD 50 mm H₂O; C_t 13 sec. -- Rest-N 117, 6 mg %; Harnsäure 8, 8 mg %; Na 126, 6 mVal/l; K 4, 14 mVal/l; Ca 4, 8 mVal/l; anorgan. Phosphor 2, 52 mVal/l; Kreatinin i. S. 9, 0 mg %. -- Nierenfunktion: Bei der Aufnahme Oligurie von 200 ml/tgl.; dabei max. Harnkonz. 1012.

Therapie und Verlauf: Nach Glucose- u. Kochsalzinfusionen, sowie Erythrozytenkonzentrat Anstieg der Diurese bis zu 6 l/tgl. mit Rest-N-Senkung auf 80 mg %. Trotz antibiotischer Therapie recidivierende, pyelonephritische Fieberschübe und zunehmende Herzinsuffizienz. Am 30. 7. 64 Tod im Lungenödem.

Sektionsbefund: 3 Konkreme im Nierenbecken, jedoch ohne Abflußbehinderung. Starke Schrumpfung des Nierenparenchyms. Hoch-

gradige interstitielle Fibrosierung beider Nieren. Recidivierende, ascendierende Pyelonephritis mit zum Teil noch frischeren Rundzellinfiltraten und zahlreichen intratubulären Kristallablagerungen. Eitrige Cystitis. Bds. Papillenspitzennekrosen.

Fall 4:

K.M., 40 J., weibl.: Seit 1949 nach der zweiten Geburt Kopfschmerzen. Nahm seitdem 4 Tbl. Thomapyrin (Acid. acetylosalicylic., Phenacetin, Coffein) tgl. (= 0,8 g Phenacetin). Errechneter Phenacetinkonsum 3 kg innerhalb von 15 J. -- Am 17. 5. 64 Abgeschlagenheit, Inappetenz, Zunahme der Kopfschmerzen, mehrmals tgl. Erbrechen, zunehmende Somnolenz, bds. Kreuzschmerzen ohne Kolikcharakter und Brennen bei der Miktion. Deshalb am 25. 5. 64 Einweisung in die Medizinische Klinik.

Aufnahmebefund: Präkomatöse Pat., acidotische Atmung, Gesicht graucyanotisch, Blässe der Schleimhäute. RR 175/90 mm Hg. Augenhintergrund: vereinzelt Kreuzungsphänomene und Blutungsherde. -- BSG 62/100 mm. Urinstatus: Eiweiß: pos., 0,2 % Esb.; Zucker: neg., Ubg. -/+; Sed.: Leukoz.: 3 - 5, Erythrozyten 15 - 20 pro Gesichtsfeld; Urin bakteriologisch: B. coli mucosum. Blutbild: Hb. 9,8 g %; Sulf.-Hb. vermehrt nachweisbar; Met.-Hb. 1,1 %; Leukoz.: 17 600/cmm; Diff.-blutbild: 8 % Stabk., 80 % Segm., 11 % Lympho., 1 % Mono. Aktive Blutmenge: 4595 ml; Plasmavolumen: 3125 ml; Erythrozytenvolumen: 1470 ml; VD 80 mm H₂O; C_t 11 sec. -- Rest-N 250, 0 mg %; Harnsäure 8,4 mg %; Na 138,9 mVal/l; K 6,24 mVal/l; Ca 3,7 mVal/l; anorgan. Phosphor 2,74 mVal/l; Alkalireserve 24 Vol. %; Kreatinin i. S. 8,7 mg %. Nierenschatten röntgenologisch nicht sicher abgrenzbar. Retrogr. Pyelogramm re.: Destruktion der cran. Kelchgruppe, Verdacht auf Papillenspitzennekrosen. -- Nierenfunktion: Anfangs Oligurie um 500 ml/tgl. bei einer max. Harnkonz. von 1012. Im Renogramm bds. keine Indikatoranreicherung und -ausscheidung. Chromocystoskopisch: bds. keine Blauausscheidung nach 30 Min.

Therapie und Verlauf: Sofortige extracorporale Hämodialyse mit Senkung des Rest-N auf 120 mg % und des Serumkaliums auf 4,14

mVal/l. Später Infusionsbehandlung, anabole Steroide und Breitbandantibiotica. Trotz zunehmender Diurese bis 3600 ml/tgl. erneuter Rest-N-Anstieg auf 195 mg %. Nach einer zweiten Hämodialyse Abfall auf 100 mg %. Unter ständiger Infusionsbehandlung tägliche Diurese um 2000 ml. Rest-N konstant um 120 und 130 mg %. Nach 4 Wochen Klinikaufenthalt urämische Pericarditis mit nachfolgender, digitalisrefraktärer Herzinsuffizienz.

Sektionsbefund: Bds. Nierenschumpfung bei chronisch interstitieller Nephritis, ausgedehnten Kristallablagerungen und bds. Papillenspitzennekrosen. Hämorrhagische Cystitis. Pericarditis, Endocarditis verrucosa. Als Zeichen einer verstärkten Hämolyse Eisenablagerungen in Knochenmark und Milz.

Fall 5:

M.A., 51 J., weibl.: Sept. 1958 angeblich Pyelonephritis mit Kreuzschmerzen, Kopfschmerzen und Oligurie. Seitdem regelmäßige Einnahme von Thomapyrin (Acid. acetylosalicylic., Phenacetin, Cofeïn). Errechneter Phenacetinkonsum 4 - 5 kg in 5 J. Seit 1962 häufiges Erbrechen, Zunahme der Kopf- und Kreuzschmerzen. -- Im Jan. 1963 Inappetenz, Gewichtsverlust, Schmerzzunahme, Somnolenz. Im März 1963 Einweisung in die Med. Klinik wegen Verdacht auf Urämie.

Aufnahmebefund: Präkomatöse Pat. mit Dyspnoe, Unterschenkelödemen und Blässe der Schleimhäute. RR 195/95 mm Hg. Augenhintergrund: Fundus hypertonicus Grad I. Nierenlager frei. -- BSG 75/125 mm. Urinstatus: Eiweiß: pos., O, 7 %o Esb., Zucker: neg., Ubg. -/+; Sed.: Leukoz.: massenhaft, Erythroz.: 8 - 10 pro Gesichtsfeld; Urin bakteriologisch: B. coli. Blutbild: Hb. 6, 9 g %; Met.-nb. und Sulf.-Hb. nicht nachweisbar; Leukoz.: 9 400/cmm; Diff.-blutbild: 10 % Stabk., 72 % Segm., 12 % Lympho., 6 % Mono. Aktive Blutmenge: 3280 ml; Plasmavolumen: 2525 ml; Erythrozytenvolumen: 755 ml; VD 110 mm H₂O. -- Rest-N 130 mg %; Harnsäure 7, 0 mg %; Na 122, 7 mVal/l; K 5, 01 mVal/l; Ca 4, 9 mVal/l; anorgan. Phosphor 2, 65 mVal/l; Alkalireserve 30 Vol. %; Kreatinin i. S. 9, 0 mg %. Retrogr. Pyelogramm li.: unauffällig. -- Nierenfunktion:

anfangs Oligurie mit 200 - 300 ml Harn tgl. bei einer max. Harnkonz. von 1016. Im Renogramm bds. keine Hippurananreicherung. Chromocystoskopisch: bds. keine Blauausscheidung nach 14 Min..

Therapie und verlauf: Nach einer Hämodialyse Senkung des Rest-N auf 78 mg %. Anschließend Breitbandantibiotica, sowie Infusionen von Glucose und Erythrozytenkonzentrat. Wegen persistierender Oligurie und erneutem Rest-N-Anstieg auf 200 mg % 3 weitere Hämodialysen. 8 Wochen nach Klinikeinweisung Exitus an Hirnödem mit zentraler Atemlähmung.

Sektionsbefund: Arteriosklerose der Aorta mit atheromatöser Stenosierung des Abgangs der re. A. renalis. Hochgradige Arteriosklerose beider Nierenarterien mit ausgeprägter Nierenparenchymvernarbung. Geringe Arteriolsklerose der Nieren. Chronische interstitielle Nephritis mit ausgedehnten Kristallablagerungen (sog. "Kristallniere") und Papillenspitzennekrosen in beiden Nieren.

Fall 6:

S.J., 52 J., männl.: 1922 nach einem Berufsunfall doppelbeinamputiert. Im Anschluß daran Auftreten von hartnäckigen Phantomschmerzen. Wegen jahrelanger Behandlung mit Opiaten wurde der Pat. morphiumsüchtig. Nach der 5.-ten Morphiumentziehungskur beginnender Konsum von Temagintbl. (Pyrazolon, Phenacetin, Bromcarbamid, Coffein) ab 1947. Seitdem Verbrauch bis zu 20 Tbl. tgl. (= 5 g Phenacetin). Errechneter Phenacetinkonsum 15 kg in 11 J. -- 1953 Schwächegefühl, Nachlassen der Merkfähigkeit, Schlafstörungen, Wortfindungsstörungen. 1957 erstmals stenokardische Beschwerden. Deshalb im Okt. 1957 gutachterliche Untersuchung in der Medizinischen Klinik.

Befund: Graue Cyanose. RR 130/90 mm Hg. Nierenlager frei. -- BSG 7/17 mm. Urinstatus: Eiweiß: op., Zucker: neg., Ubg. +/+; Sed.: Leukoz.: 1 - 3, Erythroz.: 1 - 3 pro Gesichtsfeld; Urin bakteriologisch steril. Blutbild: unauffällig. VD 65 mm H₂O; C_t 16 sec. -- Rest-N 34, 2 mg %; Harnsäure 3, 4 mg %; Na 131, 0 mVal/l; K 4, 5 mVal/l. Damalige Diagnose: Angina pectoris, Cyanose ohne

cardiale oder pulmonale Ursache.

Zwischenanamnese: Am 17. 2. 58 Embolie aus dem Stumpfbereich li. Deshalb am 25. 2. 58 Einweisung in die Medizinische Klinik wegen Verdacht auf Infarktpneumonie im re. Unterfeld.

Aufnahmebefund: Cyanose; Vasomotorenkollaps. RR 60/40 mm Hg. Nierenlager frei. -- BSG 39/71 mm. Temp. rect. 39°. Urinstatus: Eiweiß: op., Zucker: neg., Ubg. +/+; Sed.: Leukoz.: 2 - 3, Erythrozyt.: 0 - 2 pro Gesichtsfeld; Urin bakteriologisch steril. Blutbild: Hb. 14, 5 g %; Sulf.-Hb. vermehrt; Met.-Hb. nicht nachweisbar; Leukoz.: 23 000/cmm; Diff.-blutbild: 2 % Metamyeloz., 25 % Stabk., 63 % Segm., 8 % Lympho., 2 % Mono. VD 105 mm H₂O. -- Rest-N 92 mg %; Harnsäure 11, 8 mg %; Na 121, 3 mVal/l; K 4, 32 mVal/l; Ca 3, 8 mVal/l; anorgan. Phosphor 1, 29 mVal/l; Kreatinin i. S. 4, 2 mg %; Alkalireserve 38 Vol. %. Röntgenologisch: Infarktpneumonie re. Unterfeld.

Therapie und Verlauf: Unter antibiotischer Infusions- und peripherer Kreislauftherapie langsame Besserung des Krankheitsbildes innerhalb von 14 Tagen. Danach: Retrogr. Pyelogramm li.: rundliche Kontrastmitteldpots, Verdacht auf Papillenspitzennekrosen. -- Nierenfunktion: In den ersten 14 Tagen tägliche Harnausscheidung nicht über 800 ml bei einer max. Harnkonz. von 1020. Chromocystoskopisch: Blauausscheidung re. nach 9 Min., li. nach 10 Min.; C_{Kreat.} 28 ml/min; PSP-Test 4, 5 %. Der Rest-N, der interkurrent auf 148 mg % angestiegen war, sank auf 69 mg %. Im Blutbild als Folge der Urämie eine Anämie. Auch bei Phenacetinkarenz bleibende Rest-N-Erhöhung um 65 mg % und PSP-Einschränkung von 6 %. Hyposthenurie von 1010.

Entlassung im Sept. 1958. Bis zum Exitus im Mai 1959 nahm der Pat. weiterhin Temagin, nach Rezepturunterlagen insgesamt 1250 Tbl. (= 312 g Phenacetin).

Sektionsbefund: Nierenparenchym insgesamt verschmälert. Nierenbecken und Kelchnischen etwas erweitert. Histologisch: ausgedehnte Schrumpfung, besonders in den Rindenbezirken. Verbreiterung des Bindegewebes und Vermehrung der kollagenen Fasern im Sinne

einer chronisch interstitiellen Nephritis. Tubuli atrophisch, Tubulusbasalmembranen stark verdickt, hyalinisierte Glomerula ohne entzündliche Veränderungen. Im verbreiterten Zwischengewebe Lymphozyten und Plasmazellen. Harnkanälchen durch interstitielle Faservermehrung auseinandergedrängt. Ausgeprägte Infiltrate an der Rindenmarkgrenze, sowie derbe Fibrose in den Markkegeln. Keine doppelbrechenden Kristalle. Bds. Papillenspitzennekrosen.

Fall 7:

F.K., 56 J., männl.: 1916 Commotio cerebri. 1943 Mittelohroperation mit anschließender Meningitis. 1945 erneute Commotio cerebri. Anschließend heftige anfallsweise Kopfschmerzen wechselnder Intensität und Lokalisation. Daraufhin Einnahme steigender Dosen von Dolvirantbl. (Aspirin, Phenacetin, Codein, Coffein, Luminal), zuletzt ca. 10 Tbl. tgl. (= 2,0 g Phenacetin), dazu Treupeltbl. (Codein, Phenacetin, Acid. acetylosalicylic.), Gelonida antineuralgica (Codein, Phenacetin, Acid. acetylosalicylic.) und Optalidon (Allylbarbitursäure, Aminophenazon, Coffein). Errechneter Phenacetinkonsum 3,5 kg in 19 J. Seit 1956 Hypertonie. 1958 angeblich erstmals Einschränkung der Harnkonzentration. Seit Anfang 1964 gehäuft Anfälle heftigster Kopfschmerzen, sowie ziehende Schmerzen im Rücken re.; Benommenheit; Schwindel; Appetitlosigkeit; Gewichtsabnahme von 25 kg in den letzten 3 J.; gastritische Beschwerden; 3 - 6 mal Nykturie. Wegen dieser Beschwerden am 22. 9. 64 Einweisung in die Medizinische Klinik.

Aufnahmebefund: Blässe mit leichter Lippencyanose. RR 240/140 mm Hg. Augenhintergrund: pralle Venenfüllung, vereinzelt Kreuzungszeichen. Nierenlager frei. -- BSG 5/13 mm. Urinstatus: Eiweiß: pos., 0,7 % Esb., Zucker: neg., Ubg. -/+; Sed.: Leukoz.: 1 - 3, vereinzelt Epithelien pro Gesichtsfeld; Urin bei mehrfacher Kontrolle bakteriologisch steril. Blutbild: Hb. 9,8 g %; Leukoz.: 7900/cmm; Diff.-blutbild: 6 % Stabk., 68 % Segm., 24 % Lympho., 2 % Mono. VD 75 mm H₂O; C_t 16 sec. -- Rest-N 26,6 mg %; Harnsäure 5,6 mg %; Na 135,2 mVal/l; K 3,83 mVal/l; Ca 4,7

mVal/l; anorgan. Phosphor 1, 89 mVal/l; Kreatinin i. S. 8, 1 mg %.
-- Nierenfunktion: max. Harnkonz. 1019; $C_{\text{Kreat.}}$ 23 ml/min; PSP-Test 1 %; C_{PAH} 51 ml/min; C_{In} 17 ml/min; Filtr.-frakt.: 33 %.
Renogramm: verminderte Nierendurchblutung und stark verzögerte Indikатораusscheidung.

Therapie und Verlauf: Unter Antihypertensiva Abfall des Blutdrucks auf 170/100 mm Hg. Nach Azotämiekost und Glucoseinfusionen Rest-N-Senkung bis 68, 6 mg %. Kontrolle der Nierenfunktion nach 5 Wochen: $C_{\text{Kreat.}}$ 33 ml/min; PSP-Test 4 %; Renogramm: bds. keine nennenswerte Indikatoranreicherung, Hippuranausscheidung im Urin 7, 2 %, weiterhin verzögerte Indikатораusscheidung; C_{PAH} 58 ml/min; C_{In} 12 ml/min; Filtr.-frakt.: 21 %. Nierenfunktion nach 12 Wochen: $C_{\text{Kreat.}}$ 13, 5 ml/min; PSP-Test: 2 %. Am 14. 12. 64 vorzeitige Entlassung auf eigenen Wunsch.

Zwischenanamnese: Seit dem 15. 3. 65 krampfartige Schmerzen in beiden Beinen und Armen, Erbrechen, Kopfschmerzen, Inappetenz, Pollakisurie. Deshalb zweite Einweisung in die Medizinische Klinik am 17. 5. 65.

Aufnahmebefund: Auffallende Blässe, Lippencyanose, Dyspnoe und Exsikkose. Cor: perikarditisches Reiben. RR 240/120 mm Hg. Augenhintergrund: Papillenödem bds., Kaliberschwankungen, Kreuzungszeichen, einzelne Hämorrhagien. -- BSG 65/118 mm. Urinstatus: Eiweiß: pos., 0, 8 % Esb., Zucker: neg., Ubg. -/+; Sed.: Leukozyt.: 1 - 3, Erythrozyt.: 1 - 2, vereinzelt Epithelien pro Gesichtsfeld; Urin bakteriologisch steril. Blutbild: Hb. 7, 2 g %; Leukozyt.: 11 700/cmm; Diff.-blutbild: 2 % Stabk., 86 % Segm., 2 % Eos., 10 % Lympho. -- Rest-N 140, 4 mg %; Harnsäure 6, 1 mg %; Na 137, 2 mVal/l; K 2, 81 mVal/l; Ca 3, 75 mVal/l; anorgan. Phosphor 2, 27 mVal/l; Kreatinin i. S. 18 mg %. -- Max. Harnkonz. 1012.

Therapie und Verlauf: Nach initialer konservativer Therapie erste extracorporale Hämodialyse bei einem Rest-N von 160 mg %. In einem Zeitraum von 10 Wochen 10 weitere Dialysen. Dabei Rest-N um 110 mg %; Blutdruck zwischen 180/90 und 200/100 mm Hg. 24 Stunden nach der 10.-ten Dialyse plötzlicher Exitus an zentraler Atem-

lähmung.

Sektionsbefund: Arteriosklerose beider Aa. renales. Hochgradige vasculäre (arterio-arteriolosklerotische), interstitielle Schrumpfung beider Nieren. Verödung fast aller Glomerula. Tubulusatrophie. Teils herdförmige, teils diffuse lymphozytäre Infiltrationen der Rinde und des Marks. Interstitielle Fibrose. Beginnende und ausgebildete Papillenspitzennekrosen in beiden Nieren. Cerebrale Massenblutung.

Fall 8:

K.M., 50 J., weibl.: Vater und Mutter Hypertoniker. -- Seit 1957 periodenhaft auftretende Schmerzen in der li. Kopfhälfte; zunehmende Mattigkeit; Stenokardien; erstmals Hypertonie von 170/95 mm Hg. Seitdem Einnahme von Dolviran (Aspirin, Phenacetin, Codein, Coffein, Luminal), bis zu 4 Tbl. tgl. (= 0, 8g Phenacetin). Errechneter Phenacetinkonsum 1, 5 kg in 5 J. -- 1961 neurologische Fachuntersuchung: cerebrale Durchblutungsstörungen aufgrund eines allgemein veränderten EEG-Befundes; RR damals 205/110 mm Hg. Okt. 1962 Verdacht eines Hirntumors wegen heftiger einseitiger Kopfschmerzen und anfallsweiser Ohnmacht. EEG und Carotisangiogramm: li.: cerebrale Durchblutungsstörungen bei Hypertonie. Am 30. 10. 1962 Überweisung in die Medizinische Klinik.

Aufnahmebefund: RR 210/130 mm Hg. Augenhintergrund: Kaliberschwan-
kungen und vermehrte Schlängelung der Gefäße. Nierenlager frei. --
BSG 8/20 mm. Urinstatus: Eiweiß: neg., Zucker: neg., Ubg. -/+;
Sed.: Leukoz.: 4 - 5 pro Gesichtsfeld; Urin bakteriologisch: ver-
einzelt Enterokokken. Blutbild: Hb. 12, 8 g %; Leukoz.: 5 800/cmm.
Aktive Blutmenge: 4583 ml; Plasmavolumen: 2750 ml; Erythrozyten-
volumen: 1833 ml; VD 105 mm H₂O; C_t 11 sec. -- Rest-N 30, 8 mg %;
Na 140, 0 mVal/l; K 3, 78 mVal/l; Kreatinin i. S. 1, 95 mg %. --
Nierenfunktion: max. Harnkonz. im Durstversuch 1015. Chromocystos-
kopisch prompte Blauausscheidung re. nach 5 Min. und li. nach
5 1/2 Min.; C_{Kreat.} 110 ml/min; PSP-Test 17 %; C_{PAH} 350 ml/min;
C_{I₁} 54 ml/min; Filtr.-frakt.: 15 %. Renogramm und i.V.-Pyelogramm:

unauffällig.

Therapie und Verlauf: Nach diätetischer und salidiuretischer Senkung des Blutdrucks Verschwinden der Kopfschmerzen. Kontrolle der Nierenfunktion nach 4-wöchigem Klinikaufenthalt: PSP-Test 24 %; C_{PAH} 583 ml/min; C_{In} 41 ml/min. Im Howardtest keine Seitendifferenz der Diurese und Elektrolytausscheidung.

Zwischenanamnese: Nach Klinikentlassung trotz antihypertensiver Behandlung Wiederanstieg des Blutdrucks auf systol. 200 mm Hg mit erneuten Kopfschmerzanfällen. Deshalb erneute Einnahme von Analgetika. Zweite Einweisung in die Medizinische Klinik am 19. 4. 63 wegen unerträglicher Kreuzschmerzen.

Aufnahmebefund: RR 210/150 mm Hg. Augenhintergrund: bds. Kreuzungsphänomene und Kupferdrahtarterien. Nierenlager frei. -- BSG 14/28 mm. Urinstatus: Eiweiß: op., Zucker: neg., Ubg. -/+; Sed.: Leukoz.: 5 - 8, Erythrozyt.: 0 - 2 pro Gesichtsfeld; Urin bakteriologisch steril. Blutbild: Hb. 12, 5 g %; Leukoz.: 6 400/cmm. -- Kreatinin i. S. 2, 4 mg %. Retrogr. Pyelogramm li.: erhebliche entzündliche Veränderungen der cran. Kelchgruppe, kein Anhalt für Konkrement. Nierenarteriogramm: Lumenverengung der re. A. renalis, ca. 2 cm nach dem Abgang aus der Aorta. -- Nierenfunktion: max. Harnkonz. im Durstversuch 1016. Chromocystoskopisch: Seitendifferenz: li. Blauausscheidung nach 3 1/2 Min., re. nach 5 Min.; $C_{Kreat.}$ 65 ml/min; PSP-Test 14 %; C_{PAH} 266 ml/min; C_{In} 46, 5 ml/min. Im Howardtest keine Seitendifferenz der Kreatininausscheidung; die Kalium- und Kochsalzelimination lag jedoch re. um 5 mg b.z.w. um 10 mg niedriger als li. i.V.-Pyelogramm: re. Niere kleiner als li. Im Renogramm ebenfalls deutliche Seitendifferenz.

Therapie und Verlauf: Mit Ganglienblockern Blutdrucksenkung bis auf 155/80 mm Hg. Nach 9-wöchiger Behandlung PSP-Test: 8 %; $C_{Kreat.}$ 33 ml/min.

Fall 9:

N.J., 60 J., männl.: Vater Hypertoniker. -- 1953 Kopfschmerzen, Schwindel, Übelkeit; Hypertonie von 200 mm Hg systol. 1964 Nie-

rensteinkolik li. mit Steinabgang. Pat. nahm seit 10 J. 3 Spalt-tabl. (Benzyl. amygdal., Coffein, Pyrazol. salicylic., Phenacetin) tgl. Errechneter Phenacetinkonsum 3, 5 kg. -- Am 10. 2. 1965 Abgeschlagenheit, Appetitlosigkeit, Übelkeit, gelegentlich Erbrechen, kolikartige Schmerzen, innerhalb von 6 Wochen 7 kg Gewichtsabnahme. Am 18. 3. 65 fachurologische Untersuchung: keine Konkreme, beginnende Urämie. Deshalb am 25. 3. 65 Einweisung in die Medizinische Klinik.

Aufnahmebefund: Schleimhautblässe. RR 165/100 mm Hg. Augenhintergrund: Engstellung der Arterien mit Kreuzungsphänomenen. Nierenlager frei. -- BSG 40/73 mm. Urinstatus: Eiweiß: op., Zucker: neg., Ubg. -/+; Sed.: Leukoz.: 2 - 4 pro Gesichtsfeld; Urin bakteriologisch: B. coli, Enterokokken. Blutbild: Hb. 10, 4 g %; Leukoz.: 6 500/cmm. Aktive Blutmenge: 4320 ml; Plasmavolumen: 3068 ml; Erythrozytenvolumen: 1252 ml; VD 35 mm H₂O; C_t 11 sec. -- Rest-N 98, 0 mg %; Harnsäure 7, 4 mg %; Na 137, 3 mVal/l; K 3, 48 mVal/l; Ca 3, 4 mVal/l; anorgan. Phosphor 1, 58 mVal/l; Alkalireserve 46 Vol. %; Kreatinin i. S. 16, 0 mg %. Beidseitiges retrogrades Pyelogramm: keine Konkreme, entzündliche Veränderungen an der cran. Kelchgruppe. -- Nierenfunktion: max. Harnkonz. 1016. Cystoskopisch: 3 Konkreme in der Blase, li. Ureterostium klaffend und gerötet; chromocystoskopisch: bds. keine Blauausscheidung nach 10 Min.; C_{Kreat.} 17 ml/min; PSP-Test 3 %; C_{PAH} 28 ml/min; C_{In} 15 ml/min; Filtr.-frakt.: 54 %. Im Renogramm bds. keine Indikatoranreicherung.

Therapie und Verlauf: Unter Breitbandantibioticis und Elektrolytinfusionen Abfall des Rest-N auf 57 mg % innerhalb von 10 Wochen. Kontrolluntersuchung der Nierenfunktion nach 6 Wochen: Kreatinin i. S. 7, 2 mg %; C_{Kreat.} 20 ml/min; PSP-Test 2 %.

Zwischenanamnese: Der Pat. befand sich 4 1/2 Monate zu Hause. Dort zweimal eine Nierenkolik. Am 22. 10. 65 stat. Aufnahme in der Medizinischen Klinik zur Nierenkontrolluntersuchung.

Aufnahmebefund: RR 200/120 mm Hg. -- Urinstatus: Eiweiß: pos., 0, 3 % Esb., Zucker: neg., Ubg. -/+; Sed.: Leukoz.: 5 - 8, Erythroz.: 3 - 6 pro Gesichtsfeld; Urin bakteriologisch: Enterokokken.

-- BSG 20/50 mm. Blutbild: Hb. 12, 0 g %; Leukoz.: 3 200/cmm; Diff.-blutbild: unauffällig. VD 55 mm H₂O; C_t 15 sec. -- Rest-N 56 mg %; Na 133, 2 mVal/l; K 4, 6 mVal/l; Kreatinin i. S. 5, 1 mg %. -- Nierenfunktion: max. Harnkonz. 1010; C_{Kreat.} 29 ml/min; PSP-Test 4 %; C_{PAH} 70 ml/min; C_{In} 15 ml/min; Filtr.-frakt.: 21 %.

Fall 10:

S.J., 44 J., weibl.: Seit dem Schulalter anfallsweise Kopfschmerzen re., mit Flimmern vor dem re. Auge. 1956 Radikaloperation re. Mittelohr nach chronischer Otitis media. Anschließend klopfender pulsierender Dauerkopfschmerz re. Die Pat. nahm seit dieser Zeit 10 Tbl. Quadronal (Pyrazolon, Phenacetin, Lactylphenetidin, Coffein) tgl. (= 1, 5 g Phenacetin und 25 mg Lactylphenetidin). Errechneter Phenacetinkonsum 4, 5 kg in 9 J. 1958 Analgetikaentziehungskur in einer Nervenheilanstalt. -- Seit 1963 zunehmende Abmagerung. Einweisung in die Medizinische Klinik am 30. 4. 65 wegen Appetitlosigkeit, Erbrechen, Fieber, Gliederschmerzen, Brennen bei der Miktion.

Aufnahmebefund: Hochgradige Kachexie; Druckschmerz der NAP re. und Schwerhörigkeit re. (otorhinologischer Bef.: chron. Sinusitis max. et front. re.; Cholesteatom re.); RR 145/85 mm Hg. Augenhintergrund: unauffällig. Nierenlager li. klopfischmerzhaft. ZNS: normales Reflexverhalten, Ataxie, Dysdiadochokinese; Hauthyperästhesie der Füße; Deblilität mit psychischer Verlangsamung; beginnender Persönlichkeitsabbau (luftencephalographisch: generalisierte Hirnatrophie mit Betonung im Frontalbereich). -- BSG 160/130 mm. Temp. rect. 38°. Urinstatus: Eiweiß: op., Zucker: neg., Ubg. -/+; Sed.: Leukoz.: 8 - 12 pro Gesichtsfeld; Urin bakteriologisch: B. coli mehrfach nachgewiesen. Blutbild: Hb. 12, 3 g %; Met.-Hb. 1, 6 %; Sulf.-Hb. nicht nachweisbar; Leukoz.: 10 000/cmm; Diff.-blutbild: 15 % Stabk., 66 % Segm., 18 % Lympho., 1 % Mono. -- Rest-N 28, 0 mg %; Harnsäure 2, 0 mg %; Na 132, 2 mVal/l; K 3, 22 mVal/l; Ca 3, 7 mVal/l; anorgan. Phosphor 0, 6 mVal/l; Kreatinin i. S. 2, 4 mg %; alk. Phosphat. 32 E. Rö.-Abdomen leer: Osteoporose der Beckenknochen. Retrogr. Pyelogramm li.: unauffällig. --

Nierenfunktion: Max. Harnkonz. im Durstversuch 1010; $C_{\text{Kreat.}}$ 50 ml/min; PSP-Test 20 %; C_{PAH} 143 ml/min; C_{In} 30 ml/min; Filtr.-frakt.: 21 %. Chromocystoskopisch: Blauausscheidung bds. nach 7 Min. Renogramm: bds. verminderte Hippuraneanreicherung, zeitlich verzögerter Kurvenverlauf, deutlich tubuläre Funktionsminderung.

Therapie und Verlauf: Trotz Antibioticis und Infusionen anfangs mehrfach Fieberschübe. Anstieg von Proteinurie und Leukozyturie bis 1, 4 % Esb. b.z.w. 25 Leuko. pro Gesichtsfeld. Nach 7 Monaten weitere Verschlechterung der Nierenfunktion mit: Kreatinin i. S. 2, 25 mg %; $C_{\text{Kreat.}}$ 15 ml/min; PSP-Test 13 %.

Fall 11:

W.R., 56 J., weibl.: 1953 fachneurologische Diagnose einer multiplen Sklerose. 1957 Sehstörungen, passagere Lähmungen der unteren Extremitäten und heftige Kopfschmerzen. Pat. stand zeitweise unter Polamidon, nahm seitdem regelmäßig Gelonida antineuralgica (Codein, Phenacetin, Acid. acetylosalicylic.), 3 Tbl. tgl. (0,75 g Phenacetin), dazu regelm. Spalttbl. (Benzyl. amygdal., Coffein, Pyrazol. salicylic., Phenacetin). Errechneter Phenacetinkonsum 2, 1 kg in 8 J. Seit 1957 alljährlich in neurologisch-klinischer Behandlung. Seit 1961 dauernd bettlägerig; Auftreten von Miktionsstörungen. -- Seit Anfang 1965 Intensivierung der Kreuzschmerzen und Brennen bei der Miktion. Einweisung in die Medizinische Klinik am 15. 6. 65 unter der Diagnose: Pyelonephritis bei neurologisch bedingten Miktionsstörungen.

Aufnahmebefund: Schleimhautblässe mit grauer Cyanose. RR 120/80 mm Hg. Nierenlager frei. Extremitäten: spast. Lähmung bdr. Beine. -- BSG 23/46 mm. Urinstatus: Eiweiß: op., Zucker: neg., Ubg. -/+; Sed.: Leuko.: massenhaft pro Gesichtsfeld; Urin bakteriologisch: E. coli, Enterokokken. Blutbild: Hb. 10 g %; Met.-Hb. 2, 4 %; Sulf-Hb. nicht nachweisbar; Leuko.: 6 300/cmm; Diff.-blutbild unauffällig. -- Rest-N 42, 0 mg %; Harnsäure 6, 6 mg %; Na 136 mVal/l; K 4, 0 mVal/l; Ca 4, 55 mVal/l; Kreatinin i. S. 2, 0 mg %. -- Nierenfunktion: Rö.-i.V.-Pyelogramm: entzündliche Veränderungen an der cran. Kelchgruppe der re. Niere. Max. Harnkonz. im

Durstversuch 1015. Cystoskopisch: re. Ureterostium entzündlich verändert; chromocystoskopisch: bds. keine Blauausscheidung nach 13 min.; $C_{\text{Kreat.}}$ 31 ml/min; PSP-Test 6 %; C_{PAH} 68 ml/min; C_{In} 9 ml/min; Filtr.-frakt.: 13 %.

Therapie und Verlauf: Trotz antibiotischer Behandlung Fortbestehen der Leukozyturie. Kontrolluntersuchung der PSP-exkretion nach 6 Wochen: 4, 5 %.

Fall 12:

W.R., 37 J., weibl.: Vater und Mutter an Herzinfarkt gestorben; ein Bruder zuckerkrank. -- 1953 Auftreten von Kopfschmerzen. Pat. begann damals mit der regelmäßigen Einnahme von steigenden Dosen an Quadronal (Pyrazolon, Phenacetin, Lactylphenetidin, Coffein). 1957 akute Pyelonephritis. Seitdem unerträglicher Dauerkopfschmerz. Die Pat. nahm tgl. 10 Tbl. Quadronal (= 1, 5 g Phenacetin und 25 mg Lactylphenetidin). Errechneter Phenacetinkonsum 4, 0 kg in 10 J. 1958 Spontanpartus mit Pfropfgestose. 1960 Nephrektomie bei pyelonephritischer Schrumpfniere re. 1961 mehrfach Nierenkoliken li. mit Abgang von Phosphatsteinen. Seitdem anhaltender Schmerz in der li. Nierengegend, Schwindel, Zunahme der Kopfschmerzen und Sehstörungen. Am 27. 5. 63 Aufnahme in die Medizinische Klinik.

Aufnahmebefund: RR 140/80 mm Hg. Augenhintergrund: Engstellung der Arteriolen, beginnende Silberdrahtarterien. Dumpfer Druck- und Erschütterungsschmerz li. Nierenlager. -- BSG 1/3 mm. Urinstatus: Eiweiß: op., Zucker: neg., Ubg. (+)/+; Sed.: Leukoz.: 0 - 1, Epithelien vereinzelt pro Gesichtsfeld; Urin bei mehrfacher Kontrolle bakteriologisch steril. Blutbild: Hb. 13, 9 g %; Leukoz.: 7 300/cmm; Diff.-blutbild: 63 % Segm., 4 % Eos., 31 % Lympho., 2 % Mono. -- Rest-N 31, 4 mg %; Harnsäure 2, 6 mg %; Na 133, 5 mVal/l; K 3, 73 mVal/l; Ca 4, 25 mVal/l; anorgan. Phosphor 1, 39 mVal/l; Kreatinin i. S. 2, 55 mg %. -- Nierenfunktion: Max. Harnkonz. im Durstversuch 1017; $C_{\text{Kreat.}}$ 49 ml/min; PSP-Test 13 %; C_{PAH} 205 ml/min; C_{In} 39 ml/min; Filtr.-frakt.: 19 %.

Therapie und Verlauf: Behandlung mit Breitbandantibiotica und tgl. Trinkmengen bis zu 2 l. Kontrolle der Nierenfunktion am 25. 6. 63: $C_{Kreat.}$ 38 ml/min; PSP-Test 11 %. Klinikentlassung am 14. 7. 63.

Zwischenanamnese: Gelegentlich Brennen bei der Miktion. Seit 27. 5. 63 angeblich keine Einnahme von phenacetinhaltigen Analgetika. Am 19. 4. 64 erneute Aufnahme in die Medizinische Klinik zur Kontrolle der Nierenfunktion.

Aufnahmebefund: RR 125/80 mm Hg. Li. Nierenlager leicht druckempfindlich. -- BSG 2/4 mm. Urinstatus: Eiweiß: neg., Zucker: neg., Ubg. -/+; Sed.: unauffällig; Urin bakteriologisch steril. Blutbild: Hb. 13, 8 g %; Leukoz.: 6 800/cmm; Diff.-blutbild: unauffällig. -- Rest-N 28, 0 mg %; Harnsäure 2, 2 mg %; Na 133, 5 mVal/l; K 3, 68 mVal/l; Ca 4, 4 mVal/l; Kreatinin i. S. 2, 1 mg %. -- Nierenfunktion: Oligurie um 500 ml/tgl.; max. Harnkonz. im Durstversuch 1022; $C_{Kreat.}$ 71 ml/min; PSP-Test 13 %; C_{PAH} 198 ml/min; C_{In} 48 ml/min; Filtr.-frakt.: 24 %.

C. DISKUSSION.

Nach den vorliegenden Untersuchungen wurde in der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg 1958 die Diagnose einer Phenacetinniere 1 mal, 1962 2 mal, 1963 2 mal, 1964 3 mal, 1965 4 mal gestellt.

(s. Tab. I)

Fälle
Jahr

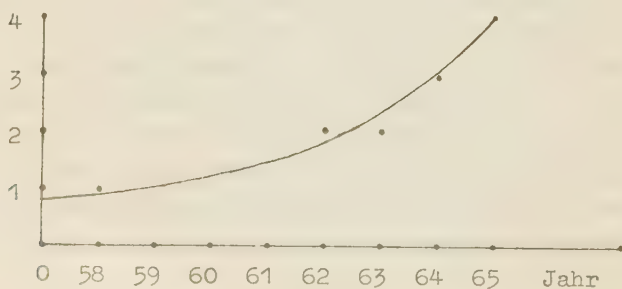


Tabelle I:
Häufigkeitszunahme der Phenacetinnieren
in der Med. Univ.-Klinik Würzburg, 1958 - 1965.

Abgesehen von dem zunehmendem klinischem Interesse an der Krankheit scheint diese Häufung in einem Beobachtungszeitraum von 7 Jahren für eine echte Zunahme zu sprechen, wie dies auch von anderen inn- und ausländischen Kliniken festgestellt wurde. In der Schweiz betrug nach GLOOR (5) die Phenacetinproduktion der pharmazeutischen Industrie 1950 28 t jährlich, 1956 45 t jährlich, was einem jährlichen Verbrauch von 9 g Phenacetin pro Kopf der Bevölkerung entsprach. Die Herstellung von Phenacetin soll 1961 in der Bundesrepublik etwa 5 g pro Einwohner betragen haben. Mit einem weiteren Produktionsanstieg ist bei dem kürzlich aufgehobenen Rezepturzwang für viele phenacetinhaltige Präparate zu rechnen.

In unseren Fällen variierte die Menge des konsumierten Phenacetins zwischen 1, 5 und 15 kg. Sie betrug im Durchschnitt 4, 9 kg. Die Dauer der Einnahme schwankte zwischen 3 und 20 Jahren. Nach GSELL u. Mitarb. (6) soll der Konsum von 1 kg Phenacetin bereits zur Erzeugung einer chronisch interstitiellen Nephritis ausreichen. Nach PANZRAM (18) führt die jahrelange Einnahme von 0, 9 g, nach GLOOR (5) von 0, 5 g Phenacetin tgl. ebenfalls zu Nierenschädigungen. MOESCHLIN (16, 17) gibt 1, 0 g, SCHWEINGRUBER (24) 0, 9 g als toxische Tagesdosis an. Bei unseren Patienten betrug die niedrigste Tagesdosis 0, 75 g, die höchste 5, 0 g.

Eine direkte Beziehung zwischen der absoluten Menge des eingenommenen Phenacetins und der Schwere der Niereninsuffizienz, wie sie MOESCHLIN (16, 17), PANZRAM (18), SCHWEINGRUBER (24) und SARRE (22, 23) fanden, war in unseren Fällen nicht nachweisbar. Auch zwischen D a u e r des pro Tag eingenommenen Phenacetins und Niereninsuffizienz bestand keine direkte Korrelation. Aus dieser fehlenden Beziehung könnte gefolgert werden, daß tatsächlich kein Kausalzusammenhang besteht, wie dies von REUBI (21) postuliert wird. Jedoch gingen bei unseren Fällen 3 mal extrarenale Schmerzursachen, wie Phantomschmerzen, Kopfschmerzen bei chronischer Sinusitis front. et max. und Migräne seit frühester Jugend dem Phenacetinabusus voraus. Bei den übrigen 9 Fällen, in denen Kopf- oder Kreuzschmerzen fraglicher Genese zum Abusus geführt hatten,

muß offen bleiben, ob diese nicht bereits Ausdruck einer präexisten-
ten chronischen Pyelonephritis war, wie REUBI (21) vermutet, oder
ob eine andere Ursache den Schmerzen zugrunde lag.

Bei 6 Patienten ergab die Bestimmung des Methämoglobins und Sulf-
hämoglobins je zweimal erhöhte Werte. Diese Sulf- und Methämoglo-
binämien sind bei der Katze und dem Hund nach Phenacetingabe zu er-
zeugen (SCHWEINGRUBER) (24). Nach MOESCHLIN (16, 17) hemmt
das Phenacetin die Glucose-6-phosphat-dehydrogenase in den Erythro-
zyten. Innenkörper in den Erythrozyten, wie sie MOESCHLIN (16, 17)
bei Phenacetinschäden beschrieb, waren bei unseren Patienten nicht
nachweisbar.

Die Röntgenuntersuchung der Niere ergab bei 5 der 8 untersuchten
Patienten entzündliche Veränderungen im Sinne einer Pyelonephritis,
davon 3 mal röntgenologisch den Verdacht auf Papillennekrosen. In
3 Fällen war das Nierenbeckenhohlssystem jedoch röntgenologisch
völlig unauffällig. Fall 8, der bei der Erstuntersuchung noch kei-
nerlei pathologische Veränderungen aufwies, zeigte bei einer Kon-
trolluntersuchung nach 6 Monaten jedoch deutliche entzündliche Ver-
änderungen.

Die bakteriologische Untersuchung des Harnes ergab bei 3 der 12 Pa-
tienten auch bei mehrfachen Kontrollen keine pathogenen Keime.
Nach REUBI (21) verläuft die bakteriologische Harnuntersuchung
bei Patienten mit einer aktiven Pyelonephritis in 90 % der Fälle
positiv. GSELL u. Mitarb. (6), sowie SCHWEINGRUBER (24) glau-
ben aufgrund ihrer Untersuchungen, daß die Manifestation einer so-
genannten Phenacetinniere erst durch Hinzutreten von Harnwegsinf-
ekten vorbereitet wird. Der negative Harnbefund in 25 % unserer
Fälle spricht unseres Erachtens eher gegen eine präexistente chro-
nische Pyelonephritis bei gleichzeitigem Phenacetinkonsum, wie dies
REUBI (21) vermutet.

In unseren Fällen bestand 9 mal eine Urämie. Auch SCHWEINGRUBER
(24) stellte bei 29 phenacetinsüchtigen Patienten 12 mal eine
Azotämie fest. GSELL u. Mitarb. (6) fanden bei phenacetinsüchti-
gen Patienten mit renalen Störungen sogar in 100 % eine Urämie.

Nach GANZ (4) und anderen Autoren gilt die Einschränkung des Konzentrationsvermögens als Frühsymptom einer chronisch interstitiellen Nephritis. Sie soll vor der Abnahme der Nierendurchblutung auftreten. WOLLHEIM (33 - 38) sieht in der Einschränkung des Konzentrationsvermögens das Leitsymptom einer Tubulärinsuffizienz. Bei unseren 3 nichtazotämischen Patienten lag die maximale Harnkonzentration im Durstversuch stets unter 1022. Auch bei den urämischen Patienten war die höchste Spontankonzentration bei niedrigen Harnmengen immer unter 1020.

Die Bestimmung der Inulin-Clearance wies bei 6 untersuchten Patienten insgesamt 12 mal Einschränkungen zwischen 9 und 54 ml/min auf. In gleicher Weise war auch die Kreatinin-Clearance bei 2 weiteren Patienten auf 20 b.z.w. 28 ml/min reduziert. Der mit der PAH-Clearance bestimmte effektive Nierenplasmastrom war in 12 Untersuchungen mit einer Ausnahme (Fall 8) auf Werte zwischen 28 und 350 ml/min eingeschränkt. Aus dem unterschiedlichen Verhalten von glomerulärer Filtration und effektivem Nierenplasmastrom resultierte 7 mal eine erhöhte Filtrationsfraktion, während diese 3 mal im Normbereich und 2 mal sogar erniedrigt war. Die bei 8 Patienten insgesamt 25 mal bestimmte Phenolrotausscheidung in der Modifikation nach MOELLER und BEDÜ (14) war 12 mal unter 5 %, 9 mal zwischen 5 und 15 % und 4 mal auf Werte zwischen 15 und 24 % erniedrigt.

Wenn auch die gleichzeitige Einschränkung von C_{In} , C_{PAH} und PSP-Test für eine globale Niereninsuffizienz im Sinne von WOLLHEIM (33 - 38) spricht, so weist doch die zumeist erhöhte Filtrationsfraktion und die auch bei den nichtazotämischen Patienten stets beobachtete Einschränkung der Harnkonzentration auf eine stärkere Beeinträchtigung der tubulären Partialfunktion hin, was dafür spricht, daß die interstitiell entzündlich bedingte Tubulärinsuffizienz in ihrem weiteren Verlauf zu einer globalen Niereninsuffizienz führt.

Die funktionsdiagnostisch nachweisbare vorwiegend tubuläre Schädigung wurde durch die pathologisch - anatomische Diagnose der 7 sezierten Patienten bestätigt. 7 mal bestand eine chronische interstitielle Nephritis, 3 mal eine zusätzliche Pyelonephritis und 2

mal eine Nephrosklerose. Pathologisch - anatomisch waren bei allen Patienten Papillennekrosen nachweisbar (vergl. hierzu Tab. II).

Tabelle II: Sektionsbefunde.⁺

Fall Nr.	Na- me	Schrumpf- niere	chr.int. Nephrit.	Pap.- nekr.	Pyelo- neph.	Nephro- skler.	Kristall- ablagerung
1	BM	+	+	+	keine	keine	keine
2	ST	+	(+)	+	+	keine	+
3	TE	+	+	+	+	keine	+
4	KM	+	+	+	keine	+	+
5	MA	+	+	+	keine	+	+
6	SJ	+	+	+	keine	keine	keine
7	FK	+	+	+	+	+	keine

Diesen Papillennekrosen wurde für die Diagnose der "Phenacetinniere" besondere Bedeutung beigemessen. So konnten EISALO u. Mitarb. (2), sowie ABRAHAMS u. Mitarb. (1) bei Ratten schon mit relativ geringen Dosen von insgesamt 1 - 14 g Phenacetin typische Papillennekrosen erzeugen. GLOOR (5) weist besonders auf den blanden Charakter und das beidseitige Vorkommen von Papillennekrosen bei chronisch interstitieller Nephritis hin und stellt diese den isolierten Papillennekrosen bei Diabetes mellitus und akuter obstruktiver Pyelonephritis gegenüber. Noch 1959 betrug die Gesamtzahl der in der Literatur veröffentlichten Papillennekrosen nur 203, wovon nach MANDEL (12) 90 % auf Diabetikernieren und obstruktive Pyelonephritiden entfielen. Bei "Phenacetinnieren" sollen diese Papillennekrosen nach GLOOR (5) bereits sehr frühzeitig auftreten.

D. ZUSAMMENFASSUNG.

In der vorliegenden Arbeit wurde die Häufigkeit und Klinik der "Phenacetinnieren" an der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg in

⁺ Aus dem Pathologischen Institut der Universität Würzburg,
Direktor Prof. Dr. H. W. ALTMANN.

den Jahren 1958 - 1965 untersucht. Dabei ergab sich eine zunehmende Häufigkeit mit 1 Erkrankung im Jahre 1958 gegenüber 4 erstmals diagnostizierten Fällen im Jahre 1965. Die Menge des konsumierten Phenacetins schwankte zwischen 1, 5 und 15 kg, die Dauer der Einnahme zwischen 3 und 20 Jahren. Zwischen Dauer, sowie Menge des Phenacetinabusus und Schwere des Krankheitsbildes bestand keine Beziehung. Bei 3 Patienten ging der Phenacetinabusus den renalen Symptomen zeitlich voraus. Röntgenologisch zeigten 3 von 8 Patienten ein unauffälliges Pyelogramm. Bei 3 Patienten verliefen mehrfache bakteriologische Harnuntersuchungen steril. Je 2 von 6 untersuchten Patienten zeigten einen erhöhten Met- und Sulfhämoglobinspiegel im Blut. Funktionsdiagnostisch bestand bei 7 untersuchten Patienten eine globale Einschränkung der Nierenfunktion, wobei die tubulären Partialfunktionen, gemessen an der Konzentrationsfähigkeit, der Filtrationsfraktion und der Phenolrotexkretion besonders stark eingeschränkt waren. 7 autoptisch untersuchte Fälle zeigten eine chronische interstitielle Nephritis mit Papillennekrosen, davon 4 zusätzliche Kristallablagerungen.

Fall Nr.	Na- me	Al- ter (J)	Ge- schl.	Motiv	Abusus Kenge (kg.)	Dauer (J)	RR (mmHg)	Hb (g%)	Met.- Hb(g%)	Sulf- Hb(g%)	Rest- N (mg%)	Harn- saure (mg%)	Krea- tinin i. S. (mg%)	Na mVal/l	K mVal/l	Ca mVal/l	i mVal/l
1	BM	55	w	Migrä- ne	3	15	$\frac{175}{110}$	9,1	nicht best.		185,0	9,0	12,6	136	6,1	3,9	4,0
2	ST	50	w	Kopfschm. n.Mening.	3	3	$\frac{160}{85}$	7,6	nicht best.		75,6	6,8	6,3	125	3,5	4,0	1,4
3	TE	52	w	Kopf- schm.	11	20	$\frac{145}{90}$	10,3	1,5	norm.	117,6	8,8	9,0	127	4,1	4,8	2,5
4	KM	40	w	Kopf- schm.	3	15	$\frac{175}{90}$	9,8	norm.	erhö.	250,0	8,4	8,7	139	6,2	3,7	2,7
5	MA	51	w	Kopf- schm.	4-5	5	$\frac{195}{95}$	6,9	norm.	norm.	130,0	7,0	9,0	123	5,0	4,9	2,7
6 a	SJ	52	m	Phantom- schmerz	15	11	$\frac{130}{90}$	16,3	nicht best.		34,2	3,4	-	131	4,5	-	-
b	"	"	"	"	"	"	$\frac{60}{40}$	14,5	norm.	erhö.	92,0	11,8	4,2	121	4,3	3,8	1,3
7 a	FK	56	m	Kopfschm. n.Commotio	3-4	19	$\frac{240}{140}$	9,8	nicht best.		96,6	5,6	8,1	135	3,8	4,7	1,9
b	"	"	"	"	"	"	$\frac{240}{121}$	7,2	nicht best.		140,4	6,1	18,0	137	2,8	3,8	2,3
8 a	KM	50	w	Kopfschm. b.Cerebr.3kl.	1-2	5	$\frac{210}{130}$	15,8	nicht best.		30,8	-	1,95	140	3,8	-	-
b	"	"	"	"	"	"	$\frac{210}{130}$	12,5	nicht best.		28,0	2,1	2,4	137	3,8	-	-
9 a	NJ	60	m	Kopfschm. b.esc.Hyper.	3-4	10	$\frac{165}{100}$	10,4	nicht best.		98,0	7,4	16,0	137	3,5	3,4	1,6
b	"	"	"	"	"	"	$\frac{200}{120}$	12,0	nicht best.		56,0	-	5,1	133	4,6	-	-
10	SJ	44	w	Kopfschm. n.chr.Sinus.	4-5	9	$\frac{145}{85}$	12,3	1,6	norm.	20,0	2,0	2,4	132	3,2	3,7	0,6
11	WR	56	w	Kreuzschm. b. M.S.	2	8	$\frac{120}{80}$	10,0	2,3	norm.	42,0	6,6	2,0	136	4,0	4,6	-
12 a	WR	37	w	Kopf- schm.	4	10	$\frac{140}{80}$	13,9	nicht best.		31,4	2,6	2,55	134	3,7	4,3	1,4
b	"	"	"	"	"	"	$\frac{125}{81}$	13,8	nicht best.		28,0	2,2	2,1	134	3,7	4,4	-

max. Harn- konz.	Eiweiß (% Essb.)	Urinstatus Leukoz. Erythroz.		bak.- teriol.	Blauaus- schdng.	ryelo- gramm	Reno- gramm	Dat.	C _{are} ml/mi.	PSP %	C _{PAH} ml/mi	C _{In} ml/mi	filtr- frakt. %
1012	op.	5 - 8	15-20	B.pyoc.	-	-	keine Indik. aussch.	-	-	-	-	-	-
1016	op.	massenh.	2 - 3	B.coli	bds. keine	-	-	13.1. 20 17.1. 20	0 3	-	-	-	-
1012	op.	massenh.	8 -10	B.coli	bds. keine	Pap.nekr. Entzü. Veränd.	-	-	-	-	-	-	-
1012	0,2	3 - 5	15-20	B.coli	bds. keine	Pap.nekr.	keine Indik. aussch.	-	-	-	-	-	-
1016	0,7	massenh.	8 -10	B.coli	bds. keine	unauff.	keine Indik. aussch.	-	-	-	-	-	-
1022	op.	1 - 3	1 - 3	steril	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1020	op.	2 - 3	0 - 2	steril	bds. verzö.	bds. Pap.nekr.	-	25.2. 28 30.8. -	4,5 6	-	-	-	-
1019	0,7	1 - 3	keine	steril	-	-	vermin. Durch- blutung	22.9. 23 26.10. 33 17.12. 13,5	1 4 2	51 58 -	17 12 -	33 21 -	
1012	0,8	1 - 3	1 - 2	steril	-	-	"	-	-	-	-	-	-
1015	neg.	4 - 5	keine	Entero- kokken	bds. norm.	unauff.	unauff.	1.11.110 15.11. - 4.12. -	17 16 24	350 - 200,5	54 - 41	15 - 7	
016	op.	3 - 5	3 - 5	"	Sei- ten- diff.	Entzü. Veränd. li.	Sei- ten- ten- diff.	23.4. 65 20.6. 33	14 8	- 266	- 46,5	- 17	
016	op.	2 - 4	keine	B.coli	bds. keine	Entzü. Veränd. bds.	keine Indik. aussch.	1.4. 17 20.5. 20 23.6. 17	3 2 5	28 - -	15 - -	54 - -	
010	0,3	5 - 8	3 - 6	Entero- kokken	-	-	-	23.10. 29	4	70	15	21	
1010	op.	8 -12	keine	B.coli	bds. verzö.	unauff.	vermin. Indik. aussch.	30.4. 50 30.11. 15	20 13	143 -	30 -	21 -	
1015	op.	massenh.	keine	B.coli	bds. keine	Entzü. Veränd. r.Niere	-	15.6. 31 19.7. 31	6 4,5	66 -	9 -	13 -	
1017	op.	0 - 1	keine	steril	-	-	-	27.5. 49 25.6. 38	13 11	205 -	39 -	19 -	
1022	neg.	keine	keine	steril	-	-	-	20.4. 71 17.5. - 9.6. 33	13 8 4	198 163 -	48 39 -	24 24 -	

E. LITERATURVERZEICHNIS.

1. ABRAHAMS C., A. H. RUBENSTEIN and N. W. LEVIN:
Phenacetin - induced Papillary Damage in Experimental Animals.
Nature 200, 695 - 696 (1963).
2. EISALO A. and S. TALANTI:
Observations on the Effect of Phenacetin and N-acetyl-p-aminophenol on Rat Kidneys.
Acta Med. Scand. 169, 655 - 661 (1961).
3. FORDHAM C. C., W. D. HUFFINES and L. D. WELT:
Phenacetin - induced Renal Disease in Rats.
Annals of Int. Med. 62, 738 - 743 (1965).
4. GANZ K.:
Die Einschränkung des Urinkonzentrationsvermögens als Frühsymptom der chronisch interstitiellen destruktiven Nephritiden.
Med. Klin. 58, 871 - 874 (1963).
5. GLOOR F.:
Phenacetinabusus und Nierenschädigung.
Schw. Med. Wschr. 92, 61 - 67 (1962).
6. GSELL O., H. K. v. RECHENBERG und P. MIESCHER:
Die primär chronische interstitielle Nephritis.
Dtsch. Med. Wschr. 82, 1673 - 1676; 1718 - 1726 (1957).
7. HENSLE L.:
Die chronisch interstitielle nephritis.
Dtsch. Med. Wschr. 82, 202 - 207 (1957).
8. HOIGNE R., W. GROSSMAN und H. STORCK:
Neue serologische Methode zum Nachweis von Sensibilisierungen auf Allergene.
Schw. Med. Wschr. 85, 578 - 586 (1955).
9. HORRISBERGER B., E. GRANDJEAN und F. LANZ:
Untersuchungen über den Medikamentenmißbrauch in einem Großbetrieb der schweizerischen Uhrenindustrie.
Schw. Med. Wschr. 88, 920 - 926 (1958).

10. KELLER H. M., H. COTTIER und F. REUBI:
Fehlen von Nierenveränderungen nach Colibazilleninjektionen
bei mit Phenacetin chronisch behandelten Kaninchen.
Schw. Med. Wschr. 91, 1021 - 1025 (1961).
11. KIELHOLZ P.:
Abusus und Sucht mit phenacetinhaltigen Kombinationspräparaten.
Schw. Med. Wschr. 87, 1131 - 1134 (1957).
12. MANDEL E. E.:
Renal Medullary Necrosis.
Americ. J. Med. 13, 322 - 327 (1952).
13. MIESCHER P., U. SCHNYDER und U. KRECH:
Zur Pathogenese der Interstitiellen Nephritis bei Abusus phenacetinhaltiger Analgetica (Tierexperimentelle Untersuchungen).
Schw. Med. Wschr. 88, 432 - 437 (1958).
14. MOELLER J. und A. BEDÖ:
Die Phenolsulphonphtaleinausscheidung als Funktionsprobe der Niere.
Ärztl. Wschr. 7, 1125 - 1130 (1952).
15. MOELLER J. und A. HEIDLAND:
Sekundäre Niereninsuffizienz, interstitielle Nephritis oder tubuläre Insuffizienz bei Phenacetinabusus.
Dtsch. Med. Wschr. 84, 1865 - 1868 (1959).
16. MOESCHLIN S.:
Phenacetinsucht und -schäden.
Schw. Med. Wschr. 87, 123-128 (1957).
17. MOESCHLIN S.:
In: Klinik und Therapie der Vergiftungen.
Thieme, Stuttgart 1964, S. 420 - 444.
18. PANZRAM G.:
Klinische Untersuchungen über aktuelle Probleme des Phenacetinabusus.
Med. Klin. 59, 654 - 657 (1964)

19. PLETSCHER A.:
Bull. schweiz. Akad. med. Wissensch. 14, 100 (1958).
20. RAMSAY A. G. and D. F. WHITE:
Phenacetin Nephropathy.
Canadian Medical Association Journal 92, 55 - 59 (1965).
21. REUBI F.:
Zur Frage der sogenannten "Saridon" - Nephritis.
In: Festschrift Dr. G. Wander 1958, S. 385 - 396;
City Druck Zürich.
22. SARRE H.:
In: Phenacetinabusus und Nierenschädigung (Phenacetinnieren-
symposion Freiburg, 1958).
Thieme, Stuttgart 1958.
23. SARRE H. und U. ROGAL:
Nierenerkrankung bei Phenacetinabusus.
Dtsch. Med. Wschr. 89, 2269 - 2274 (1964).
24. SCHWEINGRUBER R.:
Probleme der chronischen Vergiftung mit kombinierten Phenace-
tinpräparaten.
Schw. Med. Wschr. 85, 1162 - 1166 (1955).
25. SPÜHLER O.:
Probleme der interstitiellen Nephritis.
Schw. Med. Wschr. 83, 145 - 148 (1953).
26. SPÜHLER O. und H. U. ZOLLINGER:
Die chronisch interstitielle Nephritis.
Z. klin. Med. 151, 1 - 49 (1953)
27. STUDER A. und K. SCHÄRER:
Langfristige Phenacetinbelastung am Hund mit Berücksichtigung
der Leber- und Nierenpigmentierung.
Schw. Med. Wschr. 95, 933 - 941 (1965).
28. STUDER A. und G. ZBINDEN:
Experientia 11, 457 (1955).

29. STUDER A., G. ZBINDEN und B. FUST:

Weitere tierexperimentelle Untersuchungen zur Frage Schmerzmittelmißbrauch und interstitielle Nephritis.

Schw. Med. Wschr. 88, 469 - 470 (1958).

30. THÖLEN H.:

In: Phenacetinabusus und Nierenschädigung.

Thieme, Stuttgart 1958, S. 17.

31. THÖLEN H.:

Therapie chronisch bakterieller interstitieller Nephritiden.

Schw. Med. Wschr. 95, 567 - 571 (1965).

32. THÖLEN H., J. VÖGTLI, H. RENSCHLER und A. SCHAEFFER:

Ein Beitrag zur Genese der interstitiellen Nephritis.

Schw. Med. Wschr. 86, 946 - 949 (1956).

33. WOLLHEIM E.:

Tubuläre Insuffizienz und sogenanntes akutes Nierenversagen.

Münch. Med. Wschr. 14, 597 - 601 (1959).

34. WOLLHEIM E.:

Über tubuläre Funktionsstörungen der Niere.

Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. , Wiesbaden 1952, S. 211.

35. WOLLHEIM E.:

Pathologische Physiologie und Klinik der Nierensekretion.

3. Freiburger Symposion, S. 82 und S. 213

(Berlin - Göttingen - Heidelberg 1955).

36. WOLLHEIM E.:

Tubuläre Insuffizienz als sekundäres Syndrom.

verh. Dtsch. Ges. inn. Med., Wiesbaden 1958, S. 284.

37. WOLLHEIM E.:

Glomeruläre und tubuläre Nierenerkrankungen.

Internationales Nierensymposion Würzburg 15. - 17. 7. 1960,

S. 277 (Stuttgart 1962).

38. WOLLHEIM E.:

Die tubuläre Insuffizienz und ihre Behandlung.

Med. Welt 34, 1722 - 1733 (1962).

39. ZOLLINGER H. U.:

Chronisch interstitielle Nephritis bei Abusus phenacetinhal-
tiger Analgetica.

Schw. Med. Wschr. 82, 746 - 747 (1955).

Herrn Univ. Doz. Dr. med. K. Klütsch möchte ich für die Anregung zu dieser Arbeit, die tatkräftige Beratung und die stets aufopfernde Unterstützung in allen Fragen herzlich danken.

Herrn Prof. Dr. med. E. Wollheim bin ich zu steter Dankbarkeit verpflichtet, daß ich an seiner Klinik die notwendigen Untersuchungen und Unterlagen zu dieser Arbeit durchführen b.z.w. sichten durfte.

Herrn Prof. Dr. med. H. W. Altmann gilt mein besonderer Dank für die Überlassung der 7 Sektionsprotokolle.

LEBENS LAUF

Geboren wurde ich am 1. 4. 38 in Dresden. Meine Eltern sind: Dr. med. Ernst Armin Frohwein, Arzt und seine Ehefrau Irmgard Frohwein, geborene Oeser. 1945 kam ich in die 1. Klasse Volksschule in Königshofen im Grabfeld. 1949, nach bestandener Aufnahmeprüfung Eintritt in das Realgymnasium in Königshofen. Nach 9 Jahren, im Juni 1958 bestand ich an dieser Schule das Abitur.

Nach 8-wöchigem Krankenpflegedienst im Kreiskrankenhaus Königshofen nahm ich im Wintersemester 1958/59 das Medizinstudium an der Universität Würzburg auf. Naturwissenschaftliche und ärztliche Vorprüfung wurden am 30. 7. 59 b.z.w. 20. 4. 61 abgelegt. Anschließend Famulaturen in der Inneren Medizin, der Chirurgie, der Gynäkologie und Mitarbeit in der väterlichen Praxis.

Im Dez. 1962 heiratete ich die Studentin Karin Frohwein, geb. Gödel. Im Dez. 1964 bestand ich das Medizinische Staatsexamen an der Universität Würzburg. Von Feb. 1965 bis Dez. 1965 arbeitete ich als Medizinalassistent in der Infektionsabteilung der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg, anschließend 4 1/2 Monate in der Chirurgischen Abteilung des Städt. Krankenhauses Aschaffenburg. Zur Zeit bin ich als Medizinalassistent in der Gebh.- Gyn. Abteilung des Städt. Rudolf - Virchowkrankenhauses in Berlin beschäftigt.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig verfaßt und außer der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsquellen benutzt habe.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich bisher von keiner anderen Seite ein Dissertationsthema zur endgültigen Bearbeitung erhalten habe.

Voller Frohwein.

BÖHLER-DRUCK

87 WÜRZBURG, Wirsbergstr.10

Tel. 54143